

成人斯蒂尔病伴严重肝功能异常临床分析7例

李丽, 勾春燕, 许文君, 李晶滢, 谢玉兰, 李秀惠

李丽, 勾春燕, 许文君, 李晶滢, 谢玉兰, 李秀惠, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合肝病中心 北京市 100069

李丽, 副主任医师, 主要从事急慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭、肝癌及相关并发症的研究。

国家中医药管理局传染病重点学科建设基金资助项目
国家自然科学基金资助项目, No. 81473500

作者贡献分布: 李丽负责文章设计、病例管理与资料分析、总结、文献回顾、撰写文章; 勾春燕、许文君、李晶滢及谢玉兰负责病例管理与资料分析; 李秀惠负责文章设计与写作指导、病例讨论与资料分析、文献回顾及分析。

通讯作者: 李秀惠, 教授, 主任医师, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合肝病中心. lixihui@sohu.com

收稿日期: 2015-11-23

修回日期: 2015-12-16

接受日期: 2015-12-21

在线出版日期: 2016-01-28

Analysis of seven cases of adult onset Still's disease with severe liver injury

Li Li, Chun-Yan Gou, Wen-Jun Xu, Jing-Ying Li, Yu-Lan Xie, Xiu-Hui Li

Li Li, Chun-Yan Gou, Wen-Jun Xu, Jing-Ying Li, Yu-Lan Xie, Xiu-Hui Li, Department of Combined TCM and Western Medicine, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Supported by: Infectious Disease Key Discipline Construction Fund of State Administration of Traditional Chinese Medicine; National Natural Science Foundation of China, No. 81473500

Correspondence to: Xiu-Hui Li, Professor, Chief Physician, Department of Combined TCM and Western Medicine, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, 8 Xitoutiao, You'an Menwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. lixihui@sohu.com

Received: 2015-11-23

Revised: 2015-12-16

Accepted: 2015-12-21

Published online: 2016-01-28

Abstract

AIM: To analyze the clinical characteristics of seven cases of adult onset Still's disease (AOSD) with severe liver injury to raise the awareness of the disease.

METHODS: The clinical data for seven patients with AOSD with severe liver injury were obtained since 2000 and retrospectively analyzed to find the possible reason of severe liver injury in these patients.

RESULTS: The duration of disease in the seven patients lasted from 10 d to 5 years. The patients presented with fever (100%), rash (100%), sore throat (71.4%), arthralgia (71.4%), lymphadenopathy (42.8%), hepatomegaly and/or splenomegaly (71.4%), or severe liver dysfunction (100%). One case progressed into acute liver failure, and another case presented with hemophagocytic syndrome. AOSD with severe liver dysfunction might be related to insufficient dosage of glucocorticoid or inadequate treatment, infection and/or drugs, and delayed diagnosis or treatment.

CONCLUSION: Raising the awareness of AOSD with liver injury, early diagnosis, and timely treatment and management might help to reduce the incidence of severe liver injury.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

■背景资料

成人斯蒂尔病 (adult onset Still's disease, AOSD) 多以发热起病, 伴皮疹、关节痛/关节炎、白细胞计数升高、淋巴结肿大, 常常首诊于感染科、风湿免疫科, 少数患者因肝功能异常就诊于肝病科, 提高肝病科医生对该病的认识, 有助于及时完善相关检查, 早期诊断, 早期有效激素治疗, 减少患者重症器官损伤的风险。

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

■ 研究前沿

AOSD近来被认为属于“自身炎症性疾病”, 可导致全身多脏器损伤。在合并严重并发症或难治性AOSD治疗过程中可考虑应用生物制剂, 如抗肿瘤坏死因子- α 、抗白介素(interleukin, IL)-1受体抑制剂和抗IL-6受体抑制剂。

Key Words: Adult onset Still's disease; Severe liver injury; Inflammatory autoimmune disease

Li L, Gou CY, Xu WJ, Li JY, Xie YL, Li XH. Analysis of seven cases of adult onset Still's disease with severe liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(3): 431-435 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/431.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.431>

摘要

目的: 总结成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)伴严重肝功能异常患者临床特征, 提高对该病的认识。

方法: 回顾性分析北京佑安医院2000年以来诊断为AOSD、同时伴有严重肝功能异常的患者临床资料, 总结患者发生严重肝功能异常的可能原因。

结果: 7例患者病程10 d-5年, 全部出现发热(100%); 伴随或相继出现的症状包括: 皮疹(100%)、咽痛(71.4%)、关节痛(71.4%)、淋巴结肿大(42.8%)、肝大和/或脾大(71.4%), 严重肝功能异常(100%), 合并亚急性肝衰竭1例, 合并噬血综合征1例。AOSD伴严重肝功能异常可能与糖皮质激素剂量或疗程不够、感染和/或药物诱发、未能及时正确诊断、延误治疗有关。

结论: 加强对AOSD的认识, 早期诊断、重视治疗过程的管理有助于减少重症肝损伤的发生。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 成人斯蒂尔病; 严重肝功能异常; 自身炎症性疾病

核心提示: 成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)是一组病因尚不清楚、以发热、关节痛和/或关节炎、中性粒细胞增多、严重者可伴系统损害的临床综合征。部分AOSD患者出现肝酶升高, 但严重肝功能异常少见。发生严重肝功能异常的可能原因包括: (1)糖皮质激素剂量或疗程不够; (2)感染和/或药物诱发; (3)未能及时进行正确诊断及有效治疗、病情进展导致肝功能恶化。提高对AOSD可能导致严重肝损伤甚至肝衰竭的认识, 早期诊断, 规范治疗有可能减少严重肝损伤的发生。

李丽, 勾春燕, 许文君, 李晶滢, 谢玉兰, 李秀惠. 成人斯蒂尔病伴严重肝功能异常临床分析7例. 世界华人消化

杂志 2016; 24(3): 431-435 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/431.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.431>

0 引言

成人斯蒂尔病(adult onset Still's disease, AOSD)是一组病因尚不清楚、以发热、关节痛和/或关节炎、中性粒细胞增多、严重者可伴系统损害的临床综合征^[1]。部分AOSD患者出现肝酶升高, 但严重肝功能异常少见。近年北京佑安医院收治AOSD伴严重肝功能异常患者7例, 现对其临床特点进行总结并对相关文献报道进行复习。

1 材料和方法

1.1 材料 2000年至今首都医科大学附属北京佑安医院诊断AOSD合并严重肝功能异常患者共7例, 男性1例, 女性6例, 发病年龄20-61岁, 中位年龄38岁。AOSD的诊断依据为2010年《成人斯蒂尔病诊断及治疗指南》推荐的日本标准: 主要条件: (1)发热 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 并持续1 wk以上; (2)关节痛持续2 wk以上; (3)典型皮疹; (4)血白细胞 $\geq 15 \times 10^9/\text{L}$; 次要条件: (1)咽痛; (2)淋巴结和/或脾肿大; (3)肝功能异常; (4)RF和ANA阴性。符合5项或更多条件(至少含2项主要条件), 并排除感染性疾病、恶性肿瘤、其他风湿性疾病可诊断为AOSD^[1]。严重肝功能异常定义为丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)和/或总胆红素(total bilirubin, TBIL) >10 倍正常值上限, 即ALT >500 U/L, TBIL $>171 \mu\text{mol/L}$ 。

1.2 方法 采集患者临床表现包括发热、皮疹、关节痛、肝脾大及特殊并发症、既往诊疗经过等资料, 分析严重肝功能异常的发生特点, 总结患者的诊疗结果及预后。

统计学处理 所得数据均使用Excel进行统计, 计数资料以率(%)表示。

2 结果

2.1 主要临床表现及辅助检查特点 7例患者病程10 d-5年, 全部出现发热(100%); 伴随或相继出现的症状包括: 皮疹(100%)、咽痛(71.4%)、关节痛(71.4%)、淋巴结肿大(42.8%)、肝大和/或脾大(71.4%), 严重肝功能异常(100%), 其中1例凝血酶原活动度 $<40\%$ 被诊断为亚急性肝衰竭,

■ 相关报道

本文对发表的AOSD合并严重肝损伤文献中患者情况进行了梳理, 国内报道16例, 国外2例; 发病以女性为主, 与首都医科大学附属北京佑安医院报道一致; 合并肝衰竭4例, 合并噬血综合征1例, 难治性AOSD 1例。其肝功能恶化甚至衰竭的原因与本组病例观察结果一致: (1)糖皮质激素剂量或疗程不够; (2)感染和/或药物诱发; (3)未能及时进行正确诊断及有效治疗、病情进展导致肝功能恶化。

表 1 7例患者临床表现及辅助检查特点

病例性别/年龄(岁)	病程	症状	其他情况	TB(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	SFng/mL	PTA(%)	WBC(10 ⁹ /L)	治疗	转归
F/25	5年	发热、纳差、乏力、关节痛、皮疹	AOSD病史6年	207.0	708.9	1077.0	252.3	201.8	205.3	80.0	5.85	糖皮质激素	好转
F/31	6 mo	发热、关节痛、皮疹、咽痛、淋巴结肿大、脾大	合并亚急性肝衰竭	324.2	1093.2	2904.3	105.0	119.0	>2000.0	30.0	4.98	糖皮质激素	好转
M/44	3 mo	发热、咽痛、关节痛、皮疹、脾大	/	209.3	1633.3	1288.7	159.8	213.4	>2000.0	75.0	18.16	糖皮质激素	好转
F/44	10 mo	发热、咽痛、关节痛、皮疹	AOSD病史10 mo	185.0	524.0	514.0	117.0	122.0	>2000.0	90.2	16.38	糖皮质激素	恶化
F/38	10 d	发热、咽痛、关节痛、皮疹、脾大、淋巴结肿大	合并血尿、溶血综合征	221.7	2195.7	1291.4	163.3	174.9	>2000.0	63.0	22.60	糖皮质激素	死亡
F/20	2 mo	发热、淋巴结肿大、皮疹、咽痛、脾大	合并噬血综合征	647.0	1221.0	371.0	266.0	2447.0	>2000.0	188.0	4.06	糖皮质激素	好转
F/61	3 wk	黄疸、发热、关节痛、皮疹、脾大	/	324.0	1298.0	1435.0	215.0	318.0	>2000.0	63.0	6.01	糖皮质激素	好转

TB: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ-谷氨酰转肽酶; SF: 血清铁蛋白; PTA: 凝血酶原活动度; WBC: 白细胞。

1例患者合并噬血综合征(表1)。

发热特点: 7例患者全部出现高热, 且为首发症状, 2例患者最高体温达41℃, 热型为弛张热4例、间歇热3例; 所有患者病程中曾应用抗感染治疗, 疑似感染部位为胆系感染(3例)、肺部感染(2例)、上呼吸道感染(1例)、败血症(1例), 抗感染治疗疗效不佳, 最终退热依赖糖皮质激素。

皮疹特点: 所有患者病程中均曾出现皮疹, 但与发热、肝功能异常不一定同步, 皮疹反复间歇出现4例, 皮疹仅于病程中短暂出现(2-3 d即消失)者3例。皮疹形态多样, 反复发作荨麻疹样皮疹2例, 充血性斑丘疹5例, 其中2例为荨麻疹与斑丘疹不规则交替出现。

关节表现: 4例患者出现关节痛, 其中1例游走性关节炎, 表现为腕、肘、肩、膝、掌指关节不对称游走性红肿热痛, 每个关节炎症持续约1-2 d后可完全缓解, 约2 wk后游走性关节炎症体征完全消失。

2.2 本组患者严重肝功能异常的发生特点: 既往诊断为AOSD的2例患者, 其严重肝功能异常发生于糖皮质激素减量过程中, 伴有发热、皮疹等其他症状再次出现。另外5例患者发热至肝功能损伤出现的时间间隔为0-6 mo, 3例患者发热初期即发现肝功能异常, 另外2例起病时肝功能正常。除1例开始即表现为严重肝功能异常外, 其余4例的严重肝功能异常发生在反复发热、大量、反复应用抗菌药物且病情无有效控制的情况下, 其中1例患者为敏感体质, 对多种药物尤其是抗菌敏感(用药后皮疹明显增多、停药后减轻), 有2例分别明确存在胆系感染、肺部真菌感染证据, 但感染指标恢复正常后仍有发热、严重肝功能异常。肝功能异常的严重程度与皮疹的时间、程度无明显关联, 与关节痛和关节炎也无时间上的关联性。

2.3 诊治经过及预后: 所有患者均接受糖皮质激素治疗。2例已确诊AOSD、正在接受糖皮质激素减量治疗的患者加大激素剂量后症状逐渐好转; 1例合并亚急性肝衰竭患者经甲泼尼龙冲击及保肝、对症等治疗后症状消失、肝功能恢复正常; 2例患者经激素治疗后发热、肝功能恢复, 其中1例逐渐减量并于6 mo后停药, 随访至今未复发, 另外1例口服泼尼松5 mg至今, 病情稳定; 1例合并噬血综合征的患者经激素治疗后肝功能好转, 但血小板仍不能有效上升, 转至外院风湿免疫科。

创新点
AOSD伴严重肝损伤少见, 本组例数较多, 对国内外相关文献报道进行了综述, 提出了重度肝损伤发生的可能原因。

■ 名词解释

AOSD: 是一组病因尚不清楚、以发热、关节痛和/或关节炎、中性粒细胞增多、严重者伴系统损害的临床综合征。

表 2 AOSD 合并严重肝损伤文献资料

病例/性别/年龄[1]	病程	肝病病程	TB(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	SF(mg/mL)	并发症	治疗	转归
M/27 ^[7]	8.0 mo	2 wk	326.00	724	542	/	/	甲基泼尼松龙	好转
F/20 ^[8]	1.5 mo	5 d	372.00	526	698	/	浆膜腔积液	甲基泼尼松龙	好转
F/19 ^[9]	1.3 mo	9 d	168.00	2524	1797	/	噬血综合征	丙种球蛋白/甲基泼尼松龙	好转
F/59 ^[10]	6.0 mo	治疗过程中加重	39.00	3125	2568	>3000	肝衰竭	甲基泼尼松龙加倍	好转
F/32 ^[11]	2.0年	减量后加重	60.00	2041	1493	>1500	/	甲基泼尼松龙加量	好转
F/37 ^[12]	1.0 mo	激素加用甲氨蝶呤5 d后加重	229.00	224	223	/	/	泼尼松龙	好转
F/30 ^[13]	1.0年	加用风湿灵关节炎后胶囊加重	247.20	1068	1025	/	亚急性肝衰竭	肝移植	死亡
3例 ^[14]	/	病史不详	>200.00	>1000	/	/	/	糖皮质激素	均好转
M/67 ^[15]	2.0 wk	病史不详	204.00	2111	2341	1500	/	糖皮质激素	好转
F/27 ^[16]	2.0 wk	病史不详	263.80	1057	1164	/	/	糖皮质激素	好转
F/21 ^[17]	2.0 wk	发热、皮疹、关节痛	/	2500	/	12000	难治性AOSD	糖皮质激素+Etanercept(75 mg/wk)	好转
F/22 ^[18]	3.0 mo	减量后加重	92.34	2522	4974	15000	急性肝衰竭	甲基泼尼松龙1 g/d, 连用3 d, 之后逐渐减量	好转
F/29 ^[19]	/	激素+抗炎治疗过程中肝功能异常	/	/	/	/	急性肝衰竭	糖皮质激素	死亡

AOSD: 成人斯蒂尔病; TB: 总胆红素; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; SF: 血清铁蛋白。

科继续治疗; 1例患者治疗过程中发生血浆渗漏综合征死亡。

3 讨论

AOSD近来被认为属于“自身炎症性疾病”^[2], 可导致全身多脏器损伤。轻度转氨酶升高在AOSD较为常见, 国内报道发生率为42%-71%^[3-5], 国外报道48%-100%^[6], 而严重肝损伤则少见。

我们对文献中报道^[7-19]的合并严重肝损伤的患者情况进行了梳理(表2), 国内报道16例, 国外2例; 发病以女性为主, 与首都医科大学附属北京佑安医院报道一致; 合并肝衰竭4例, 合并噬血综合征1例, 难治性AOSD 1例。其肝功能恶化甚至衰竭的原因与本组病例观察结果一致: (1)糖皮质激素剂量或疗程不够; (2)感染和/或药物诱发; (3)未能及时进行正确诊断及有效治疗、病情进展导致肝功能恶化。

在诊断方面, 由于无特异性的诊断方法和标准, AOSD为非排除性诊断, 需除外感染、肿瘤以及其他结缔组织病。文献和首都医科大学附属北京佑安医院资料表明, AOSD也是引起重症肝损伤的原因之一, 明确诊断的关键是对具有发热、皮疹、肝功能损伤的患者想到AOSD的可能, 以便进一步检查以确诊。

治疗方面, 首都医科大学附属北京佑安医院收治的7例患者均接受糖皮质激素治疗, 除1例发生血浆渗漏综合征死亡外, 其余病例病情均得到很好地控制。文献中除了糖皮质激素, 还选用改变病情抗风湿药物如甲氨喋呤, 难治和重症患者可考虑生物制剂, 如抗肿瘤坏死因子- α 、抗白介素(interleukin, IL)-1受体制剂和抗IL-6受体制剂, 国外已开始用于治疗AOSD并取得了较好疗效^[17]。发生肝衰竭的4例患者中, 1例接受肝移植, 移植后仍死亡, 2例接受糖皮质激素为主的治疗后好转, 1例快速进展死亡。提示AOSD是导致肝衰竭的原因之一, 一旦发生, 死亡率高。

AOSD合并严重肝功能异常临床少见, 多数经积极给予抗炎、保肝治疗能够好转, 但有一定的死亡率。加强认识、早期诊断、重视治疗过程的管理有助于减少重症肝损伤的发生。

4 参考文献

- 中华医学会风湿病学分会. 成人斯蒂尔病诊断及治疗指南. 中华风湿病学杂志 2010; 14: 487-489
- Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, Lapadula G, Galeazzi M, Rigante D. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 194864 [PMID: 25784780 DOI: 10.1155/2015/194864]
- 石颜军, 范蓉. 成人斯蒂尔病38例误诊分析. 中国医师杂志 2003; 5: 1653-1653
- 陈林因, 齐名, 胡兵. 成人斯蒂尔病的肝损害. 医学研究生学报 2002; 15: 57-58
- 何夏秀, 于孟学. 成人斯蒂尔病109例临床分析. 北京医学 2002; 24: 109-111
- Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 564-572 [PMID: 16219707 DOI: 10.1136/ard.2005.042143]
- 郑以山, 曹耀军, 隋云华, 钟正江, 钱祥凯, 纪国庆. 成人STILL'S病合并重症肝损害的成功救治. 实用医技杂志 2004; 11: 2170-2171
- 蔡存良, 艾脉兴, 马丽. 成人Still病并发急性肝衰竭1例. 中日友好医院学报 2008; 22: 233-235
- 王广义, 石小举, 蒋超, 孙晓东, 邱伟, 吕国悦. 成人Still病致肝功能衰竭行肝移植1例报告. 临床肝胆病杂志 2014; 30: 67-68
- 刘宇鹏, 夏欣田. 成人斯蒂尔病并严重肝损害2例及文献复习. 实用医学杂志 2008; 24: 1006-1007
- 宋长城, 陈铖. 老年成人Still病合并严重肝损伤及继发性糖尿病1例. 实用医学杂志 2010; 26: 3177
- 汪文, 黄卫, 陈挺芳. 以重度肝损害为首发症状的成人Still病1例. 广东医学 2013; 34: 2744
- 卢清, 陈澍, 尹有宽, 翁心华. 成人斯蒂尔病合并肝脏损害24例. 中华传染病杂志 2001; 19: 117-119
- 史玉媛, 马晓惠. 成人斯蒂尔病合并肝脏损害37例分析. 中国实用医药 2011; 6: 111
- 靳晓利. 成人斯蒂尔病误诊为急性黄疸型肝炎1例分析. 中国误诊学杂志 2011; 11: 4348
- 杭小锋, 徐文胜. 成人Still病合并肝功能损害33例临床分析. 肝脏 2008; 13: 110-111
- Naniwa T, Tamechika S, Iwagaitsu S, Maeda S, Togawa H. Successful Use of Higher-Dose Etanercept for Multirefractory Systemic Flare of Adult-Onset Still's Disease with Liver Failure with No Response to Tocilizumab Therapy. *Case Rep Rheumatol* 2013; 2013: 923497 [PMID: 24455384 DOI: 10.1155/2013/923497]
- Valluru N, Tammana VS, Windham M, Mekonen E, Begum R, Sanderson A. Rare Manifestation of a Rare Disease, Acute Liver Failure in Adult Onset Still's Disease: Dramatic Response to Methylprednisolone Pulse Therapy-A Case Report and Review. *Case Rep Med* 2014; 2014: 375035 [PMID: 24991218 DOI: 10.1155/2014/375035]
- Thabrah MM, Singh KK, Madhavan SM, Gupta R. Adult onset Still's disease as a cause of acute liver failure. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 35-36 [PMID: 18564666]

同行评价

本文报告7例AOSD伴严重肝功能异常病例的特点并复习相关文献, 报告例数较多, 这对提高对这种相对少见病例的认识和提高诊断和治疗水平有参考意义。

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

